

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 5/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/30689 (43) Date de publication internationale: 16 novembre 1995 (16.11.95)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00589

(22) Date de dépôt international: 5 mai 1995 (05.05.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/05674 9 mai 1994 (09.05.94) FR

(71)(72) Déposants et inventeurs: NOFRE, Claude [FR/FR]; 119, cours Albert-Thomas, F-69003 Lyon (FR). TINTI, Jean-Marie [FR/FR]; 5, impasse de la Drelatière, F-69680 Chas-sieu (FR).

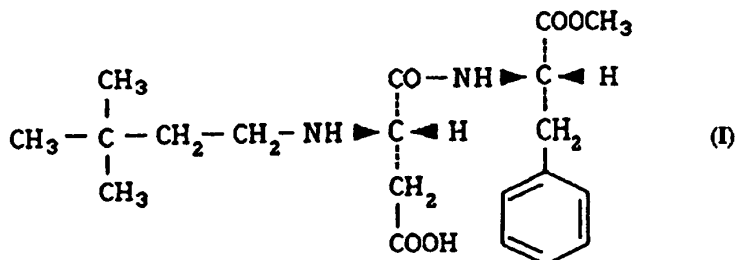
(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cédex 340 (FR).

(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).

Publiée*Avec rapport de recherche internationale.**Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.*

(54) Title: IMPROVED METHOD FOR THE PREPARATION OF AN ASPARTAME-DERIVED COMPOUND USEFUL AS A SWEETENER

(54) Titre: PROCEDE PERFECTIONNE DE PREPARATION D'UN COMPOSE DERIVE DE L'ASPARTAME UTILE COMME AGENT EDULCORANT



(57) Abstract

Method and preparation of *N*-[*N*-(3,3-dimethylbutyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-phenylalanine 1-methyl ester of formula (I), useful as a sweetener. The method is characterized in that a hydroalcohol solution comprising aspartame and 3,3-dimethylbutyraldehyde and having a pH of 4.5-5 is treated with hydrogen at ambient temperature and at a pressure not exceeding 1 bar in the presence of a catalyst selected from the group consisting of platinum or palladium on activated carbon, or platinum black or palladium black, and in that the product is purified by precipitation and filtration after the alcohol part of the solvent is eliminated by the use of a vacuum.

(57) Abrégé

Procédé de préparation du *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester de formule (I), utile comme agent édulcorant, procédé caractérisé en ce que l'on traite une solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde à température ambiante par de l'hydrogène à une pression inférieure ou égale à 1 bar en présence d'un catalyseur choisi dans le groupe comprenant le platine ou le palladium sur carbone activé, ou sous forme de noir de platine ou de palladium, et en ce que le produit formé est purifié par précipitation et filtration après élimination sous vide de la partie alcoolique du solvant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

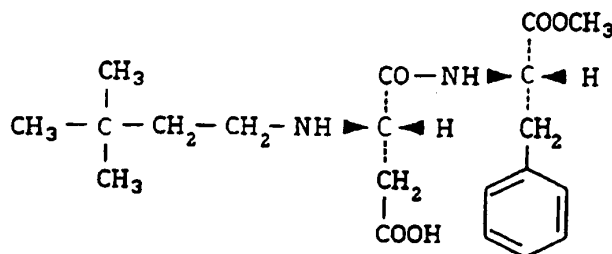
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Procédé perfectionné de préparation d'un composé dérivé de l'aspartame utile comme agent édulcorant.

La présente invention a pour objet un procédé perfectionné de préparation d'un composé dérivé de l'aspartame utile comme agent édulcorant.

Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un dérivé *N*-substitué de l'aspartame, à savoir le *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phénylalanine 1-méthyl ester de formule :



Ce composé constitue un édulcorant très puissant puisqu'il présente sur une base pondérale un pouvoir sucrant qui est au moins 50 (cinquante) fois plus élevé que celui de l'aspartame et environ 10 000 (dix mille) fois plus élevé que celui du saccharose (sucre de table).

Les édulcorants étant principalement destinés à la consommation alimentaire humaine, il est nécessaire de disposer, pour leur préparation, de procédés permettant l'obtention de produits de grande pureté pratiquement exempts de contaminants ou de produits de dégradation.

En outre, pour être utilisables à l'échelle industrielle, ces procédés doivent être parfaitement maîtrisés pour être reproductibles, et d'un coût relativement faible.

Dans la mesure où le composé dont le procédé de préparation fait l'objet de la présente invention est un dérivé de l'aspartame, il apparaît avantageux de rechercher une voie de synthèse utilisant l'aspartame

comme composé de départ ou comme composé intermédiaire.

L'aspartame, en effet, étant actuellement l'édulcorant de synthèse le plus largement utilisé, il répond aux normes requises pour une utilisation
5 alimentaire; de plus, sa préparation industrielle est parfaitement maîtrisée avec un coût relativement bas en dépit de sa structure dipeptidique.

Cependant, on sait qu'il est relativement difficile d'utiliser l'aspartame comme produit de départ ou comme
10 produit intermédiaire dans une synthèse industrielle.

L'aspartame, en effet, présente une solubilité relativement faible dans la plupart des solvants organiques, généralement inférieure à quelques grammes par litre.

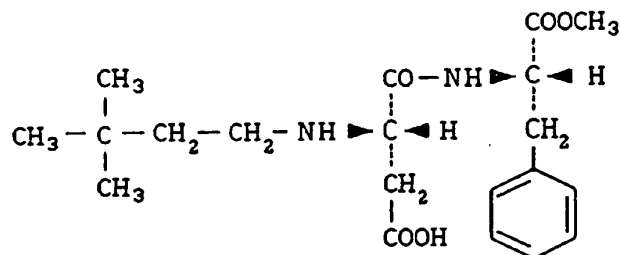
15 Par ailleurs, si la solubilité de l'aspartame est plus élevée dans les milieux aqueux, sa stabilité est cependant relativement faible dans ces milieux.

En outre, toute tentative d'élévation de la température dans le but d'améliorer la solubilité de
20 l'aspartame aggrave ses processus de dégradation.

Dans ces conditions, la présente invention a pour but de résoudre le problème technique consistant en la fourniture d'un procédé perfectionné de préparation du dérivé précité de l'aspartame qui puisse être mis en
25 oeuvre de façon aisée et reproductible à l'échelle industrielle à un prix de revient relativement bas, et qui utilise l'aspartame comme produit de départ ou comme produit intermédiaire.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement
30 de la présente invention, qu'il était possible d'obtenir le dérivé N-alkylé de l'aspartame précité directement à partir de l'aspartame, en une seule étape, et ce avec un rendement extrêmement élevé et une très grande pureté compatible avec l'utilisation de ce composé dans le
35 domaine alimentaire.

Selon la présente invention, le procédé de préparation du *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester de formule :



5

est caractérisé en ce que l'on traite une solution d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde à température ambiante par de l'hydrogène à une pression inférieure ou égale à 1 bar (0,1 MPa) en présence d'un catalyseur à base de platine ou de palladium.

Dans une forme avantageuse de réalisation de l'invention, le catalyseur précité est choisi dans le groupe comprenant le platine sur carbone activé, le palladium sur carbone activé, le noir de platine et le noir de palladium.

Dans une forme particulièrement avantageuse, l'hydrogénation est réalisée en présence de platine à 5 % sur carbone activé à la pression relative de 1 bar, ou en présence de palladium à 10 % sur carbone activé à la pression atmosphérique ou à la pression relative de 1 bar.

Dans une mise en oeuvre actuellement préférée de l'invention, la solution d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde est une solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 obtenue par mélange d'une solution d'acide acétique 0,1 M et de méthanol, la concentration d'aspartame étant dans cette solution comprise entre 50 et 60 g/L et celle de 3,3-diméthylbutyraldéhyde entre 20 et 30 g/L.

Dans un aspect avantageux de l'invention, le produit formé est purifié par précipitation et filtration après

élimination sous vide de la partie alcoolique du solvant.

Le procédé conforme à l'invention permet ainsi d'obtenir, par *N*-alkylation réductive de l'aspartame, un
5 composé édulcorant très pur, avec un rendement très élevé.

Il est décrit dans la littérature de nombreux exemples de *N*-alkylation réductive qui mettent en oeuvre l'hydrogène associé à des catalyseurs (voir par exemple
10 la revue de P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", Academic Press, San Diego, 1993, pp. 165-174). L'application de cette technique générale au procédé décrit dans la présente invention n'a cependant
15 pu être réalisée qu'en sélectionnant les catalyseurs et en adoptant des conditions expérimentales très spécifiques qui ont seules conduit à la haute pureté analytique nécessaire pour l'utilisation alimentaire du composé faisant l'objet du procédé de la présente invention.

20 Il a été en effet constaté que la qualité du produit désiré dépendait très étroitement des conditions expérimentales appliquées durant la mise en oeuvre du procédé. La nature du catalyseur, et dans une moindre mesure la durée et la pression d'hydrogénation, la
25 nature du milieu réactionnel et son pH se sont ainsi révélés être des paramètres essentiels.

Il est à noter que dans le cas des réactions d'hydrogénation à l'échelle industrielle, les conditions qui permettent d'abaisser notablement le temps de
30 réaction jusqu'à des durées de l'ordre de quelques heures, tout en conservant un rendement satisfaisant et en restant dans des domaines de pressions inférieures ou égales à 1 bar (0,1 MPa), sont très recherchées. Bien qu'accélégrant généralement la réaction, l'utilisation de
35 hautes pressions n'est généralement pas souhaitée pour des raisons de sécurité et de coût du matériel.

Les catalyseurs d'hydrogénation utilisés dans le cadre de la présente invention agissent d'une façon

inattendue d'une part à des pressions relatives inférieures ou égales à 1 bar (0,1 MPa) et d'autre part dans des durées inférieures ou égales à 24 heures.

Un suivi de l'état d'avancement de la réaction par
5 prélèvement et évaluation du produit formé par chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.) permet à l'homme de l'art de déterminer aisément la durée d'hydrogénation la plus appropriée aux conditions utilisées.

10 Parmi les catalyseurs possibles, ceux à base de platine ou de palladium dispersés sur du carbone activé ou sous forme de noir de platine ou de palladium se sont révélés particulièrement avantageux.

Il a été observé que d'autres catalyseurs comme le
15 nickel sur silice (Aldrich n° 20,878-7), le nickel sur silice et alumine (Aldrich n° 20,877-9), le nickel Raney (Aldrich n° 22,167-8), le noir de ruthénium (Aldrich n° 32,671-2), le ruthénium sur carbone (Aldrich n° 28,147-6), l'hydroxyde de palladium sur carbone (Aldrich n°
20 21,291-1), l'oxyde de palladium (Aldrich n° 20,397-1), le noir de rhodium (Aldrich n° 26,734-1), le rhodium sur carbone (Aldrich n° 33,017-5) ou le rhodium sur alumine (Fluka n° 83720) permettent également la préparation du composé de l'invention. Ces catalyseurs se sont
25 cependant révélés soit moins actifs en nécessitant notamment des pressions d'hydrogène plus élevées, soit moins sélectifs en conduisant notamment à une réduction du cycle aromatique porté par l'aspartame ou par son dérivé N-alkylé recherché.

30 Il a été également observé que des pressions d'hydrogénation plus élevées ou des durées d'hydrogénation plus longues que celles utilisées dans le procédé de l'invention peuvent aussi affecter le rendement et la qualité du produit fini. Il en est de
35 même pour les quantités de catalyseur utilisées qui influent aussi notablement sur les temps d'hydrogénation.

Les catalyseurs sélectionnés dans le cadre de la présente invention se sont révélés particulièrement efficaces à des concentrations comprises entre 5 et 20 % par rapport à l'aspartame.

- 5 La solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 utilisée dans le procédé de l'invention s'est révélée particulièrement avantageuse en permettant une dissolution rapide des réactifs et en favorisant au cours du traitement la séparation du produit désiré dans
- 10 un état de grande pureté. L'utilisation d'un milieu réactionnel uniquement aqueux provoque en effet la précipitation du produit et son agrégation avec le catalyseur. Les durées de réaction sont alors plus longues et la séparation du catalyseur difficile.
- 15 Il a été de plus constaté qu'un pH voisin de 4,5-5 pour le milieu réactionnel accélérât la réaction tout en diminuant notablement les processus de dégradation de l'aspartame.

- 20 En résumé, le choix de catalyseurs très spécifiques opérant sous de faibles pressions d'hydrogène, dans un temps souvent très court, à la température ambiante et en milieu hydroalcoolique de pH 4,5-5, permet de respecter les contraintes de stabilité et de solubilité
- 25 liées à l'aspartame. Les rendements bruts élevés obtenus dans ces conditions facilitent l'obtention d'un produit de très grande qualité qui, de plus, est aisément récupéré par simple précipitation après élimination de la partie alcoolique du solvant réactionnel.
- 30 La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE 1

- 35 Dans un réacteur équipé d'une agitation permettant d'assurer un très bon transfert de l'hydrogène gazeux dans la phase liquide, on introduit sous agitation et dans l'ordre : 60 cm³ d'une solution aqueuse d'acide

acétique 0,1 M, 1 g de platine à 5 % sur carbone activé (produit Aldrich n° 33,015-9 : Platinum on activated carbon, wet, Degussa type F101 RA/W, Pt 5%), 2,55 g de 3,3-diméthylbutyraldéhyde, 30 cm³ de méthanol et 5 g d'aspartame.

Après avoir purgé le réacteur par un courant d'azote, le mélange est soumis à une hydrogénation à la pression relative de 1 bar (0,1 MPa) et à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par 10 prélèvement d'un échantillon brut et dosage du produit formé par chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.). La concentration en produit désiré est déterminée par comparaison avec une courbe d'étalonnage préalablement établie. Après 2 heures d'hydrogénation, 15 on observe la formation de 100 % du produit attendu.

La réaction est alors interrompue en purgeant le réacteur par un courant d'azote et en séparant le catalyseur par filtration sur filtre fin (0,5 µm). Si 20 besoin est, le filtrat est ajusté à pH 5 par addition de quelques gouttes d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N. Le méthanol est alors éliminé par évaporation sous vide, la température étant maintenue au-dessous de 40 °C. Un solide blanc précipite rapidement. Le mélange est encore agité quelques heures à température ambiante 25 pour compléter la précipitation. Le produit est séparé par filtration, séché et lavé par environ 50 cm³ d'hexane. On obtient finalement 4,4 g de N-[N-(3,3-diméthylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-phénylalanine 1-méthyl ester (rendement 69 %) sous la forme d'une poudre 30 blanche de grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

EXEMPLE 2

En utilisant le même appareillage, le même solvant 35 et les mêmes réactifs aux mêmes concentrations que ceux décrits dans l'exemple 1, mais en employant comme catalyseur 1 g de palladium à 10 % sur carbone activé (produit Fluka n° 75990 : Palladium on activated

charcoal; 10 % Pd), en effectuant l'hydrogénation à une pression relative de 1 bar (0,1 MPa), toujours à température ambiante, la réaction est arrêtée après 2 heures (96 % de produit formé). Après purification par précipitation suivant le protocole décrit dans l'exemple 1, on obtient 4,3 g du produit attendu (rendement 68 %) sous forme de poudre blanche de très grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

10 EXEMPLE 3

En utilisant le même appareillage, le même solvant et les mêmes réactifs aux mêmes concentrations que ceux décrits dans l'exemple 1, mais en employant comme catalyseur 1 g de palladium à 10 % sur carbone activé (produit Fluka n° 75990 : Palladium on activated charcoal; 10 % Pd), en effectuant l'hydrogénation à la pression atmosphérique, toujours à température ambiante, la réaction est arrêtée après 24 heures (97 % de produit formé). Après purification par précipitation suivant le protocole décrit dans l'exemple 1, on obtient 4,3 g du produit attendu (rendement 68 %) sous forme de poudre blanche de très grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

25 EXEMPLE 4

En utilisant le même appareillage, le même solvant et les mêmes réactifs aux mêmes concentrations que ceux décrits dans l'exemple 1, mais en employant comme catalyseur 1 g de noir de platine (produit Aldrich n° 20,591-5 : Platinum black), en effectuant l'hydrogénation à la pression atmosphérique, toujours à température ambiante, la réaction est arrêtée après 1 heure (96 % de produit formé). Après purification par précipitation suivant le protocole décrit dans l'exemple 1, on obtient 4,4 g du produit attendu (rendement 69 %) sous forme de poudre blanche de très grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

EXEMPLE 5

En utilisant le même appareillage, le même solvant et les mêmes réactifs aux mêmes concentrations que ceux décrits dans l'exemple 1, mais en employant comme catalyseur 1 g de noir de palladium (produit Aldrich n° 20,583-4 : Palladium black), en effectuant l'hydrogénation à la pression atmosphérique, toujours à température ambiante, la réaction est arrêtée après 16 heures (98 % de produit formé). Après purification par précipitation suivant le protocole décrit dans l'exemple 1, on obtient 4,4 g du produit attendu (rendement 69 %) sous forme de poudre blanche de très grande pureté (supérieure à 98 % par H.P.L.C.).

La pureté du composé préparé suivant le procédé de l'invention est contrôlée par les techniques classiques de chromatographie sur couche mince, spectrométrie en infrarouge, spectrométrie en ultraviolet, chromatographie liquide haute performance (H.P.L.C.), analyse thermique, pouvoir rotatoire, résonance magnétique nucléaire et analyse centésimale.

Les critères physiques obtenus pour le composé préparé selon l'invention sont donnés ci-après.

Poudre blanche amorphe, inodore, non hygroscopique.

Formule moléculaire : $C_{20}H_{30}N_2O_5$.

Poids moléculaire : 378,4.

Teneur en eau (méthode de Karl Fischer) : 3 à 6 %.

Chromatographie sur couche mince : Gel de silice 60 F254 sur feuilles d'aluminium (Merck n° 5554), éluant : butanol-acide acétique-eau (8:2:2), révélation à la ninhydrine : R_f : 0,54.

Spectre infrarouge (KBr) cm^{-1} : 3587 (HOH), 3444, 3319 (NH), 3028 (CH), 2957, 2867 (CH), 1733 (COOCH₃), 1690 (CONH), 1594 (COO⁻), 1565, 1541, 1440, 1414, 1390, 1368,

1278, 1245, 1218, 1173, 1119, 999, 758, 701 (CH).

Spectre ultraviolet : maximums à 214 nm et 257 nm.

5 Chromatographie liquide haute performance sur colonne Merck de type "Lichrospher 100 RP-18 endcapped", longueur 244 mm, diamètre 4 mm, éluant : acétate d'ammonium 65 mM - acétonitrile (65:35), débit : 1 ml/min, détecteur : réfractomètre, temps de rétention
10 7,7 min.

Analyse thermique différentielle de 40 à 350 °C à 10 °C/min : point de fusion 84 °C, pas de décomposition au-dessous de 200 °C.

15 Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{D_{20}} = -46,5^{\circ} \pm 1,5$ (c = 2, méthanol).

Spectre de résonance magnétique nucléaire (H, 200 MHz, DMSO-d₆) 0,81 (s, 9 H), 1,28 (m, 2 H), 2,38 (m, 4 H), 2,9 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 4,55 (m, 1 H), 7,22 (m, 5 H), 8,54 (d, 1 H).

25 Analyse centésimale : trouvé (théorique pour 4,5 % d'eau) :

C 60,51 (60,73) H 7,86 (8,12) N 7,07 (7,08) O 23,62 (24,04)

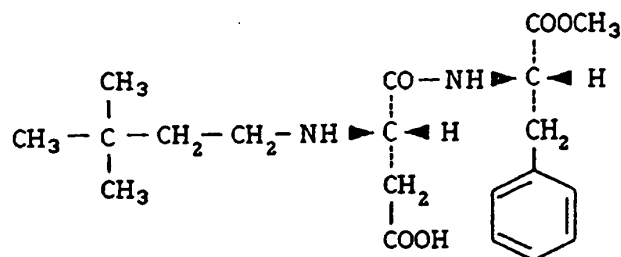
30

Le composé préparé suivant le procédé qui vient d'être décrit et illustré est particulièrement utile pour édulcorer des produits variés, en particulier les boissons, les aliments, les confiseries, les pâtisseries, les chewing-gums, les produits d'hygiène et les articles de toilette, ainsi que les produits cosmétiques, pharmaceutiques et vétérinaires.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*- α -aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester de formule :

5



caractérisé en ce que l'on traite une solution
d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde à
température ambiante par de l'hydrogène à une pression
relative égale ou inférieure à 1 bar (0,1 MPa) en
présence d'un catalyseur à base de platine ou de
palladium.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce
que le catalyseur est choisi dans le groupe comprenant
le platine sur carbone activé, le palladium sur carbone
activé, le noir de platine et le noir de palladium.

3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce
que l'hydrogénation est réalisée en présence de platine
à 5 % sur carbone activé à la pression relative de 1
bar.

4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce
que l'hydrogénation est réalisée en présence de
palladium à 10 % sur carbone activé à la pression
relative de 1 bar ou à la pression atmosphérique.

5. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce
que l'hydrogénation est réalisée en présence de noir de
platine ou de noir de palladium à la pression

atmosphérique.

6. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la solution d'aspartame et de 3,3-diméthylbutyraldéhyde est une solution hydroalcoolique de pH 4,5-5 obtenue par mélange d'une solution d'acide acétique 0,1 M et de méthanol.
7. Procédé selon les revendications 1 à 6 caractérisé en ce que la concentration d'aspartame dans le solvant hydroalcoolique est comprise entre 50 et 60 g/L et la concentration de 3,3-diméthylbutyraldéhyde est comprise entre 20 et 30 g/L.
8. Procédé selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le produit formé est purifié par précipitation et filtration après élimination sous vide de la partie alcoolique du solvant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No
PCT/FR 95/00589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	WO,A,94 11391 (C NOFRE & J-M TINTI) 26 May 1994 see the whole document -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 1995

Date of mailing of the international search report

11. 09. 95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/FR 95/00589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9411391	26-05-94	FR-A- 2697844	13-05-94
		AU-B- 5468194	08-06-94
		CA-A- 2139233	26-05-94
		CN-A- 1090571	10-08-94
		FI-A- 945451	22-12-94
		NO-A- 945090	30-12-94
		PL-A- 306841	18-04-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 95/00589

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07K5/06		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
T	WO,A,94 11391 (C NOFRE & J-M TINTI) 26 Mai 1994 voir le document en entier -----	1-8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">31 Août 1995</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">11. 09. 95</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Masturzo, P</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No
PCT/FR 95/00589

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9411391	26-05-94	FR-A- 2697844	13-05-94
		AU-B- 5468194	08-06-94
		CA-A- 2139233	26-05-94
		CN-A- 1090571	10-08-94
		FI-A- 945451	22-12-94
		NO-A- 945090	30-12-94
		PL-A- 306841	18-04-95